



Контрацепция у женщин, живущих с ВИЧ

Вирус папилломы человека и рак

Керолайн Аеби-Попп, MD MSc

Консультант, акушер-гинеколог

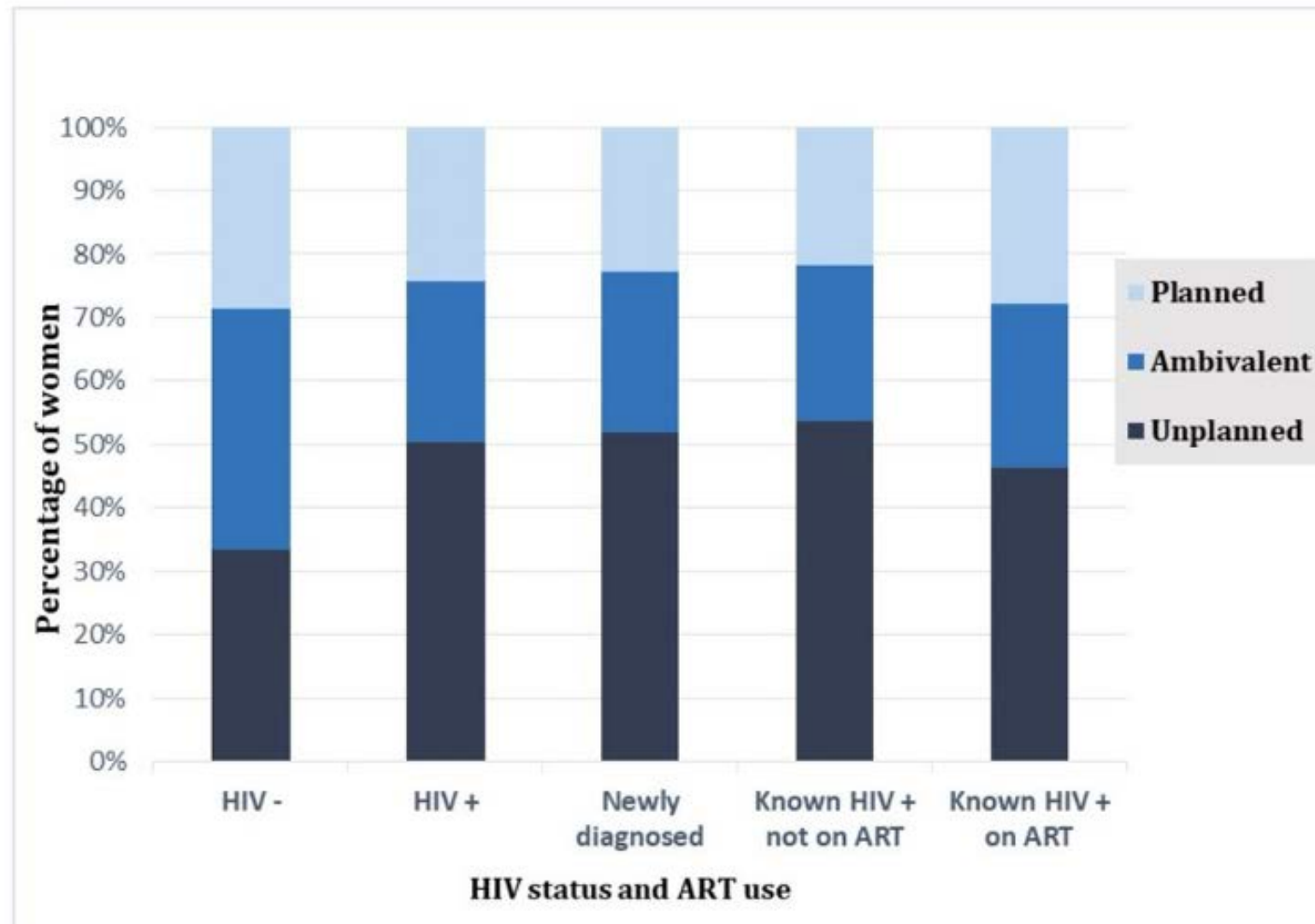
***Отделение инфекционных заболеваний, Университетская
больница, Берн, Швейцария***

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**

Случаи незапланированной беременности по ВИЧ-статусу и ART



Iyun V et al BMJ
open 2018

Какая контрацепция является наилучшей после U=U/H=H ?

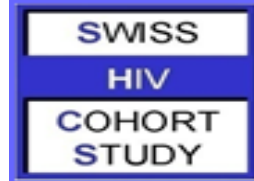
© 2018 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12582
HIV Medicine (2018)

ORIGINAL RESEARCH

Neglect of attention to reproductive health in women with HIV infection: contraceptive use and unintended pregnancies in the Swiss HIV Cohort Study

K Aebi-Popp,^{1,†} V Mercanti,^{2,†} C Voide,³ J Nemeth,⁴ A Cusini,¹ B Jakopp,⁵ D Nicca,⁶ M Rasi,⁷ A Bruno,⁸ A Calmy^{9,†} and B Martinez de Tejada^{2,†} for the Swiss HIV Cohort Study[‡]



Используемая контрацепция:

- Презервативы 73,5%
- Оральная гормональная контрацепция (КОК) 10,7%
- Внутриматочные средства 9,4%
- Незапланированная беременность 20 %

VIEWPOINT

Journal of Virus Eradication 2017; 3: 90-91

The 'post-condom era' or the urgent need to provide effective contraception for women living with HIV

Karoline Aebi-Popp*

Department of Infectious Diseases, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

После U=U презервативы далеко не всегда используются в стабильных дискордантных отношениях
→ Какая контрацепция?

Действие гормональной контрацепции

Эффективность:

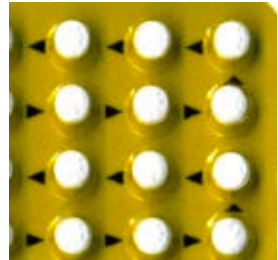
- **Гестаген (напр., левоноргестрел, этоногестрел, норгестимат):** приводят к увеличению вязкости цервикальной слизи, частично ингибируют овуляцию

Переносимость:

- **Эстроген (этинилэстрадиол, ЕЕ):** стабилизирует эндометрий, ингибирует фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), предотвращая захват фолликула

Фармакокинетика: контрацептивы отличаются друг от друга

- Способ применения: внутриматочное средство (ВМС), имплантат, инъекция, таблетка
- Дозы и показания сильно отличаются



Чисто
прогести-
новые



Эстроген и
гестаген



Частота неэффективности контрацепции (показатель на 100 случаев типичного применения)

	12 months	24 months	36 months
Implant	0.6	1.0	1.1
IUD	1.4	1.9	2.1
Injectable	1.7	3.6	5.5
Pill	5.5	10.8	15.1
Male condom	5.4	13.3	16.0
Withdrawal	13.4	27.4	35.7
Periodic abstinence	13.9	25.8	32.4

Сложности в оценке лекарственных взаимодействий в реальной практике

- **Нежелательная беременность** как конечный результат
- В большинстве исследований применяются только **суррогатные показатели**
 - Эндогенный прогестерон или УЗИ для оценки овуляции
- Меж- и внутри-индивидуальная вариабельность концентрации гормонов
- Метаболизм искусственных гормонов не до конца понятен: **нет фармакологического порога** для определения эффективности или токсичности



Лекарственные взаимодействия между АРТ и ГК и их клиническое влияние

Эстрогены/ гестагены метаболизируются через систему ферментов цитохрома Р450 (CYP)

-гестагены в основном - CYP3A4

-эстрогены в основном - CYP3A4, CYP2C9 и UGT1A1



- **Более низкие уровни гестагена: могут снизить эффективность**
- **Более высокий гестаген, ниже или выше эстроген:**
могут вызвать побочные действия

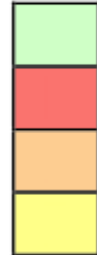
Contraceptive Treatment Selector

Charts reviewed October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	D/F/TAF	E/C/F/TDF
	Ethinylestradiol	↓19% ^a	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ↓ ^c	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↓25% ^d	↓25% ^d
Progestins (COC)	Desogestrel	↑ ^{a,e}	↑ ^{e,f}	↑ ^{e,f}	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
	Drospirenone	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
	Gestodene	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
	Levonorgestrel	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Norethisterone (Norethindrone)	↑ ^{a,i}	↓1	↔	↓ ^g	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
	Norgestimate	↑85% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑126% ^h
	Norgestrel	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h
Progestins (POP)	Desogestrel	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Levonorgestrel	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Norethisterone (Norethindrone)	↑50% ⁱ	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑

Colour Legend



No clinically significant interaction expected.

These drugs should not be coadministered.

Potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.

Potential interaction predicted to be of weak intensity or unlikely to impair contraceptive efficacy.

Загрузить: www.hiv-druginteractions.org

Contraceptive Treatment Selector

Charts reviewed October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL
	Ethinylestradiol	↓19% ^a	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ^c	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↔
Progestins (COC)	Desogestrel	↑ ^{a,e}	↑ ^{e,f}	↑ ^{e,f}							
	Drospirenone	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f							
	Gestodene	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f							
	Levonorgestrel	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f							
	Norethisterone (Norethindrone)	↑ ^{a,i}	↓14% ^g	↓17% ^g							
	Norgestimate	↑85% ^a	↑ ^f	↑ ^f							
	Norgestrel	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f							
Progestins (POP)	Desogestrel	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔
	Levonorgestrel	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔
	Norethisterone (Norethindrone)	↑50% ⁱ	↑50%	↑50%	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔

Бустерированные ИП и КОК

→ ниже уровень эстрогена

- более нерегулярные кровотечения
- КОК с минимум 30 мкг/л ЕЕ

→ часто выше уровень гестагена

- могут быть побочные действия (напр., отек, тошнота, акне)

Contraceptive Treatment Selector

Charts reviewed October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG
	Ethinylestradiol	↓19% ^a	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ^c	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%
Progestins (COC)	Desogestrel	↑ ^{a,e}	↑ ^{e,f}	↑ ^{e,f}	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔
	Drospirenone	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g					
	Gestodene	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g					
	Levonorgestrel	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g					
	Norethisterone (Norethindrone)	↑ ^{a,i}	↓14% ^g	↓17% ^g	↓ ^g					
	Norgestimate	↑85% ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓64% ^g					
	Norgestrel	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g					
Progestins (POP)	Desogestrel	↑	↑	↑	↓ ^g					
	Levonorgestrel	↑	↑	↑	↓ ^g					
	Norethisterone (Norethindrone)	↑50% ⁱ	↑50%	↑50%	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔

Эфавиренц

→ ниже уровни гестагена

Влияние на эффективность!

(таблетка, но также и имплантат, пластырь и вагинальное кольцо)

Contraceptive Treatment Selector

Charts reviewed October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF
	Ethinylestradiol	↓19% ^a	↓44% ^b	↓42% ^b	↔ ^c	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓25% ^d	↓25% ^d
Progestins (COC)								↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
								↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
								↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↑ ^h
								↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
Progestins (COC)	Norethindrone	↑ ^a	↓14% ^b	↓17% ^b	↓ ^c	↓5%	↓19%										↑ ^h	↑ ^h
	Norgestimate	↑85% ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓64% ^g	↓	↓										↑ ^h	↑126% ^h
	Norgestrel	↑ ^a	↑ ^f	↑ ^f	↓ ^g	↓	↑29%										↑ ^h	↑ ^h
Progestins (POP)	Desogestrel	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↓										↑	↑
	Levonorgestrel	↑	↑	↑	↓ ^g	↓	↑										↑	↑
	Norethisterone (Norethindrone)	↑50% ⁱ	↑50%	↑50%	↓ ^g	↓	↓										↑	↑

Ингибиторы интегразы и НИОТы → нет данных о лек. взаимодей. с гормонами

- ДКП: нет взаимодействия

E/C/F/TAF и E/C/F/TDF

→ более низкие уровни эстрогена

- может вызвать нерег. кровотечения
- давать в дозе минимум ЕЕ 30 мкг/л

→ более высокие ур. норгестимата

- возможны побочные действия (напр., отек, тошнота, акне)

Contraceptive Treatment Selector

Charts reviewed October 2018. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF
Progestins (Non-oral)	Etonogestrel (implant)	↑	↑	↑52%	↓63% ^k	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Etonogestrel (CVR)	↑~80% ^j	↑ ^j	↑ ^j	↓~80% ^k	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↑ ^j
	Levonorgestrel (IUD)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Levonorgestrel (implant)	↑	↑	↑	↓47% ^k	↓	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Medroxy-progesterone (depot)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Norelgestromin (patch)	↑ ^l	↑ ^m	↑83% ^m	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Other	Norethisterone (Norethindrone) (depot)	↔	↔	↔	↓ ^g	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Levonorgestrel (EC)	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↓58% ^o	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Mifepristone	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ulipristal	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↑ ⁿ	↓ ^p	↓ ^p	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Неоральная гормональная контрацепция

- Внутриматочная система с левоноргестрелом: лек. взаимодействия нет
- Инъекция медроксипрогестерона: лек. взаимодействия нет

Экстренная контрацепция:

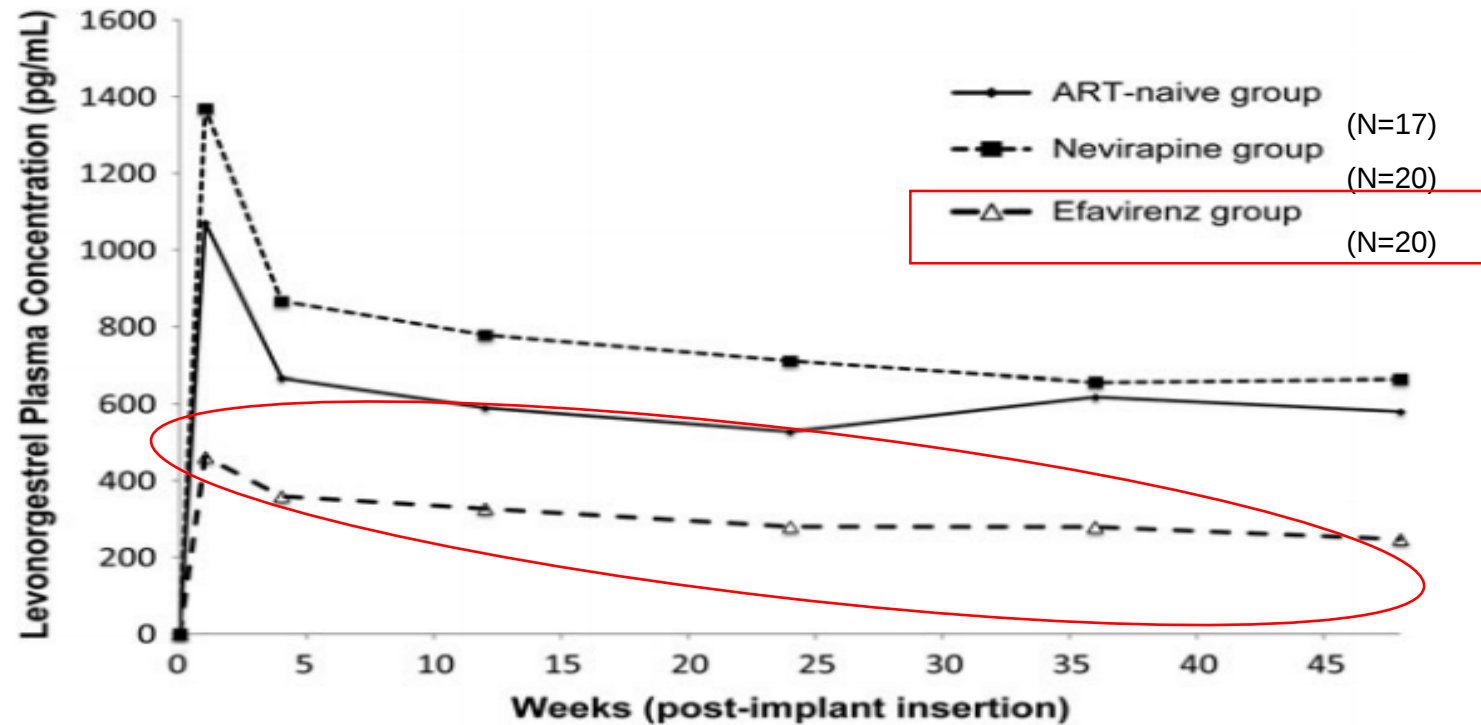
- EFV: ниже уровни LNG (левоноргестрела)

Лекарственные взаимодействия: эфавиренц и имплантат с левоноргестрелом

Scarsi KK, et al. Clin Infect Dis 2016;62:675-82

Имплантат с левоноргестрелом – уровень ЛНГ в теч. 48 нед. после установки имплантата по группам АРТ

Временной профиль концентрации ЛНГ по группам АРТ



→ к-во случаев беременности (неэффект. контрацепции):

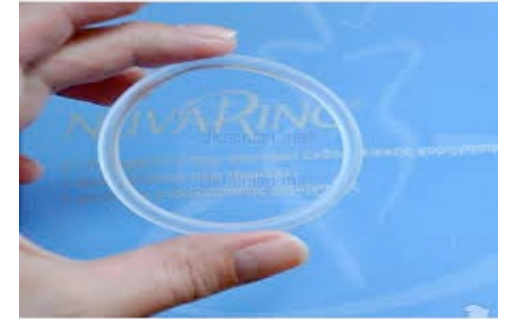
- **EFV**: 3/20 (15%)
- **NVP**: 0
- **АРТ-наивные**: 0

→ В группе EFV уровень ЛНГ достоверно ниже через 1 неделю после установки имплантата, такой уровень сохраняется в течение всего времени.

Лекарственные взаимодействия: эфавиренц и вагинальное кольцо

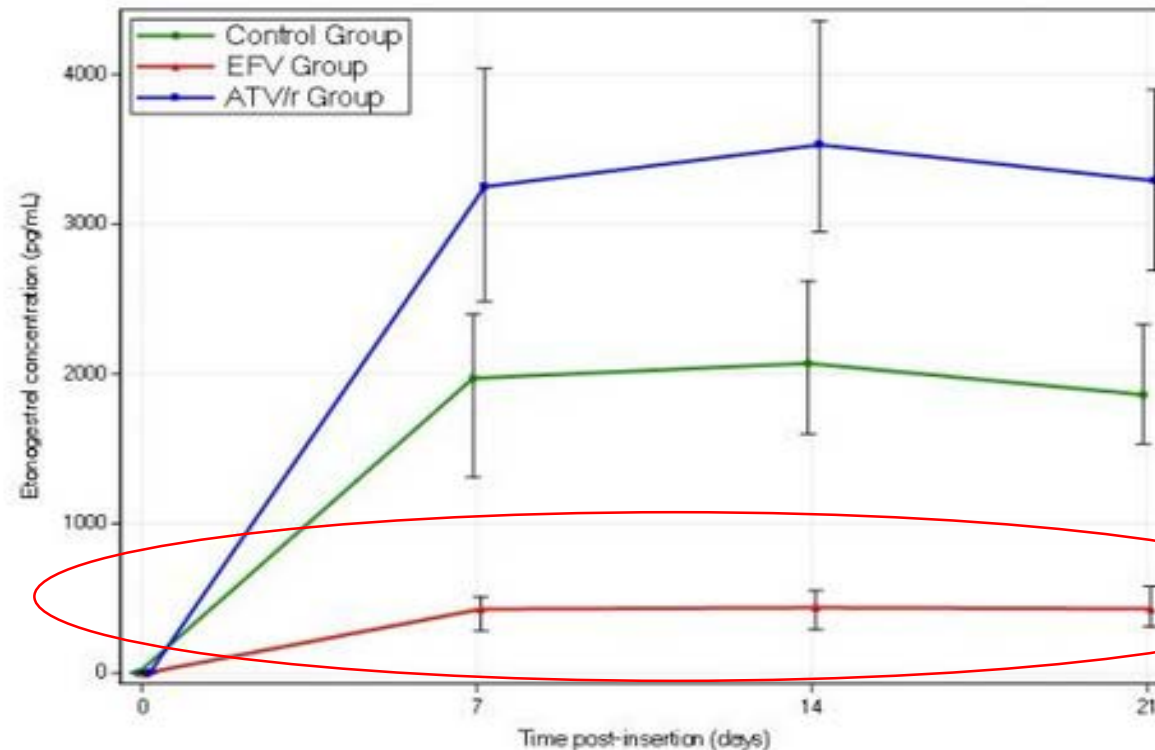
Снижение уровня этоноргестрела

Scarsi et al. CROI 2018



- Маловероятно, что АРТ с **ATZ/r** повлияет на эффективность кольца
- Есть вероятность, что АРТ с **EFV** снизит эффективность

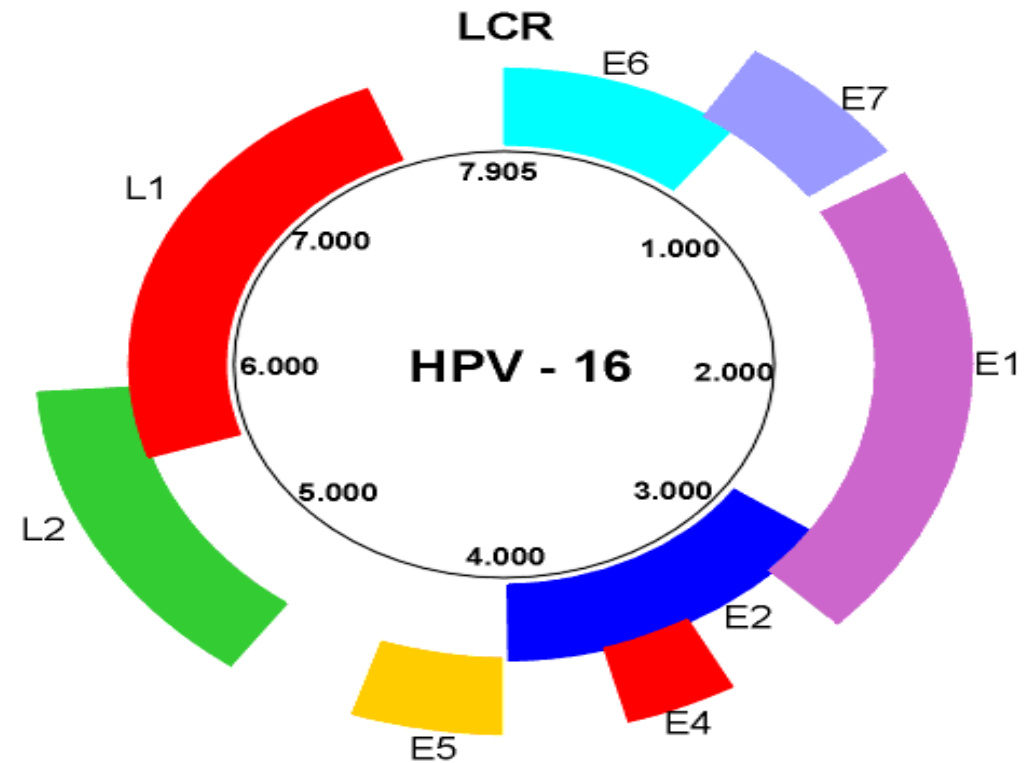
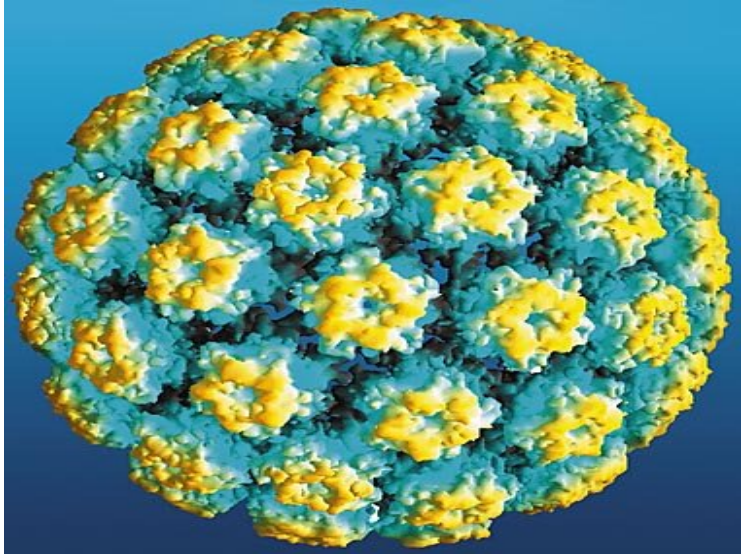
Figure: Median (interquartile range) ENG concentrations (pg/mL) in each group



Выводы: контрацептивы и АРТ

- Большинство контрацептивов хорошо переносятся и безопасны для женщин на кАРТ: контрацептивы нужно предлагать!
- АРТ с EFV снижает контрацептивную эффективность при использовании имплантатов, пластырей, вагинального кольца и КОК
- ДКП (доконтактная профилактика) не влияет на эффективность гормональной контрацепции
- Лекарственные взаимодействия в зависимости от способа применения: гормональное ВМС – всегда хороший вариант

ВПЧ: вирус папилломы человека



Какие виды рака вызывает ВПЧ?

ДНК ВПЧ

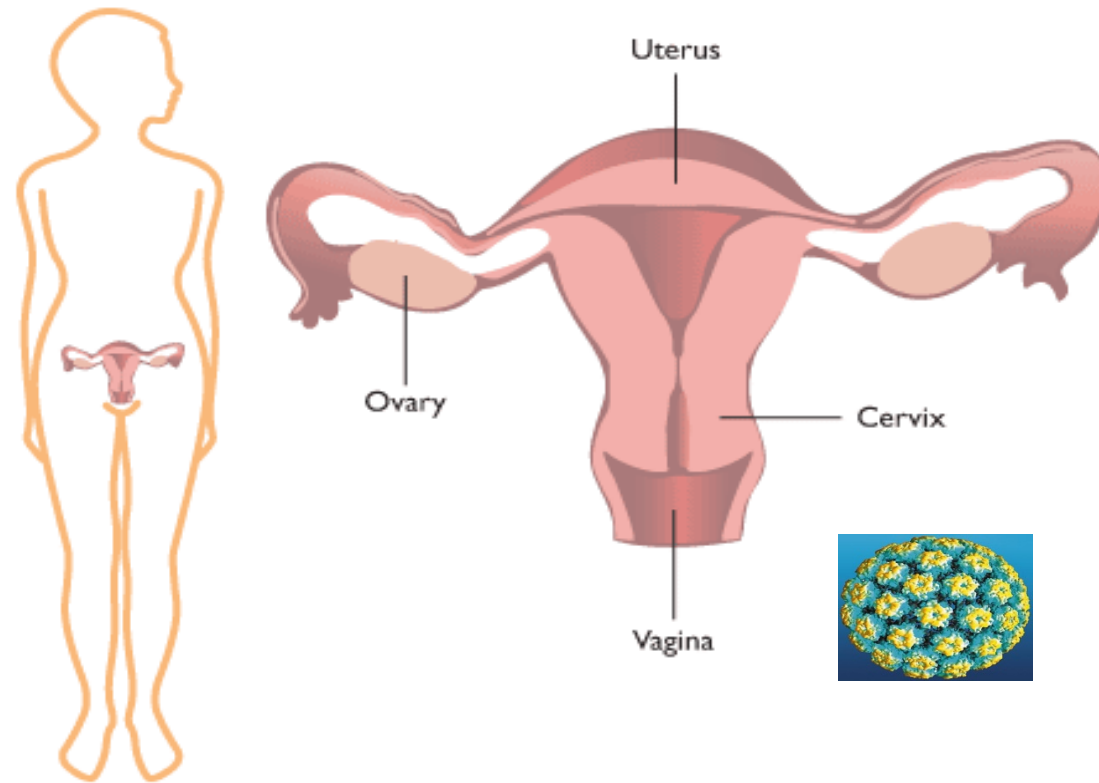
- Шейка матки 99%
- Анус 84%
- Влагалище 70%
- Вульва 40%

- Орофарингеальный 35%

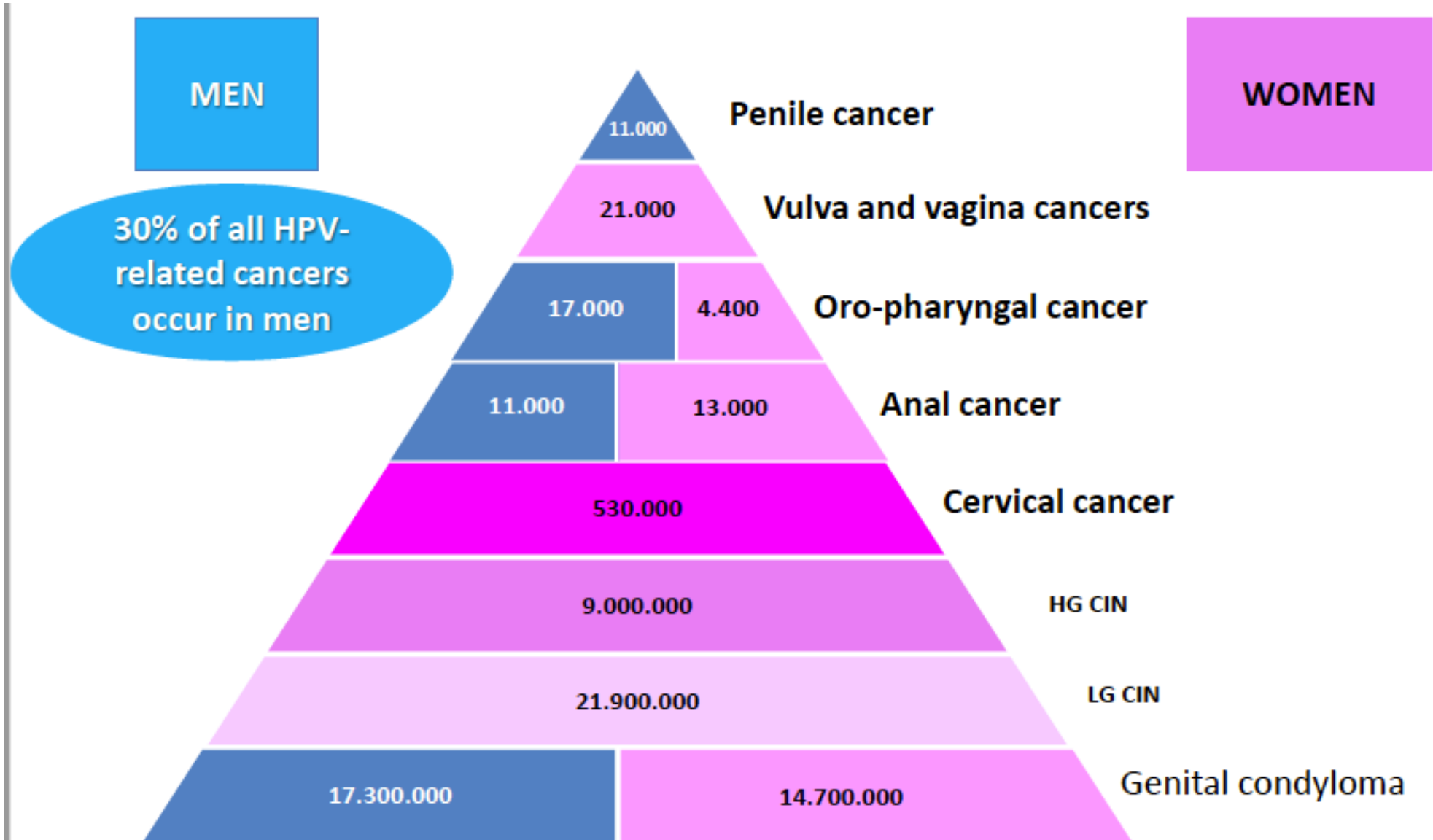
ВПЧ высокого риска (HPVHR)

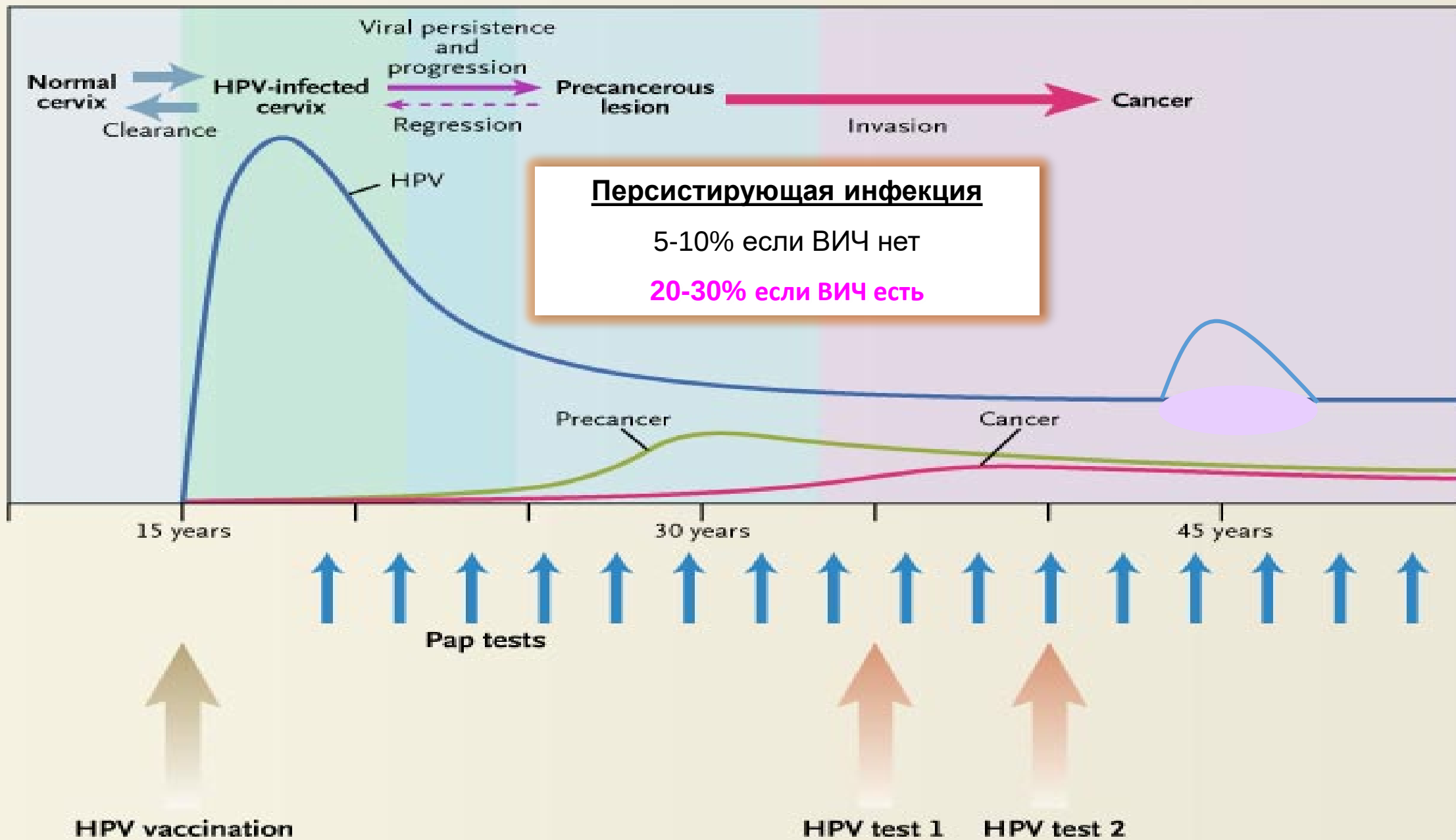
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

70%

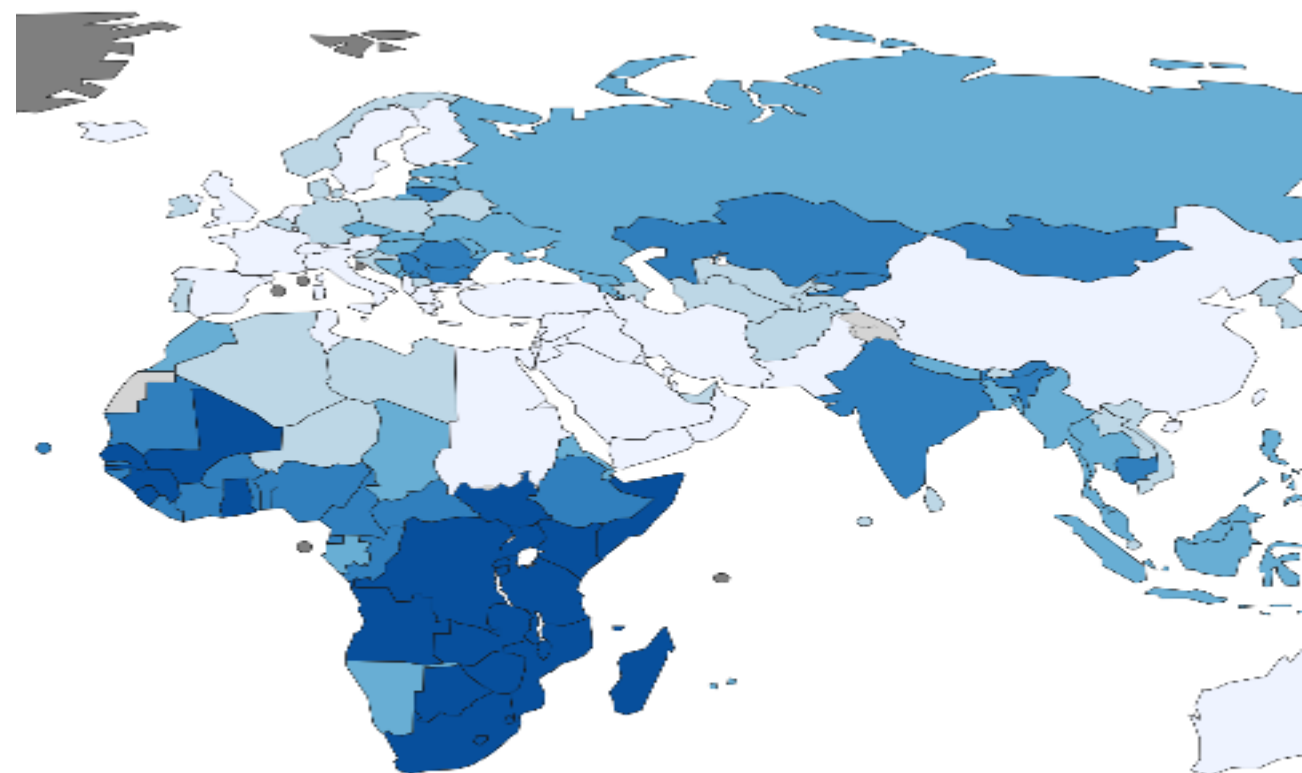
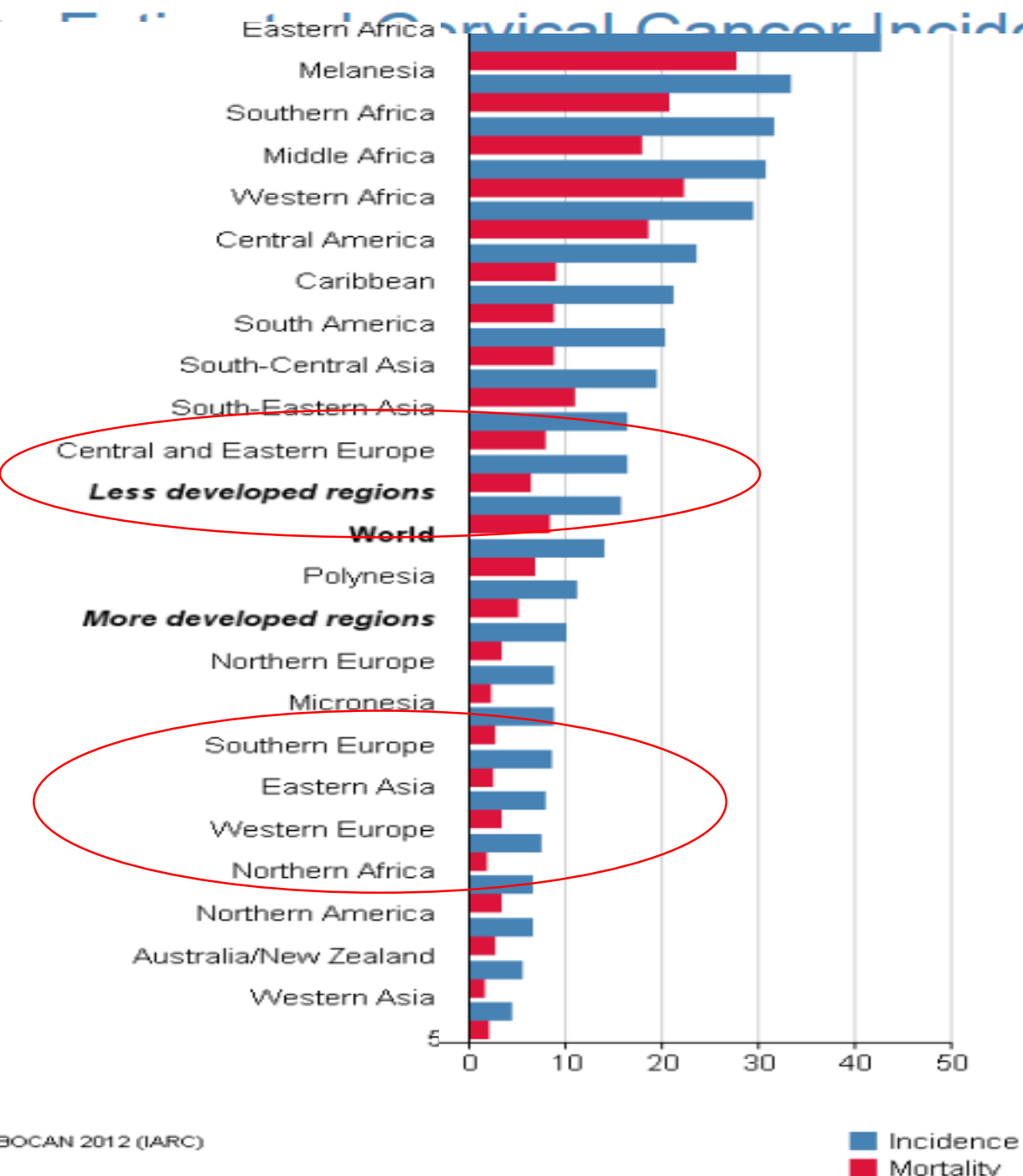


Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki





Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki

Бремя инфекций ВПЧ и индуцированной патологии у ВИЧ-позитивных пациентов

**снижается кол-во CD4
повышается вирусная нагрузка ВИЧ**

• ВПЧ-инфекция

- Распространенность и частота новых случаев ВПЧ-инфекции выше.
- Вирусная нагрузка ВПЧ выше. Больше случаев инфекции с большим количеством генотипов.
- Элиминация вируса снижается и учащаются рецидивы латентной инфекции.
- Случаи персистирующей инфекции наблюдаются значительно чаще.

• Предраковые состояния

- Распространенность и частота новых случаев предраковых состояний выше.
- Самостоятельная регрессия случается реже.
- Рецидив после лечения происходит чаще.

• Рак

- Для шейки матки частота новых случаев в 6-10 раз выше
- Для ануса частота новых случаев в 40 раз выше

Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki

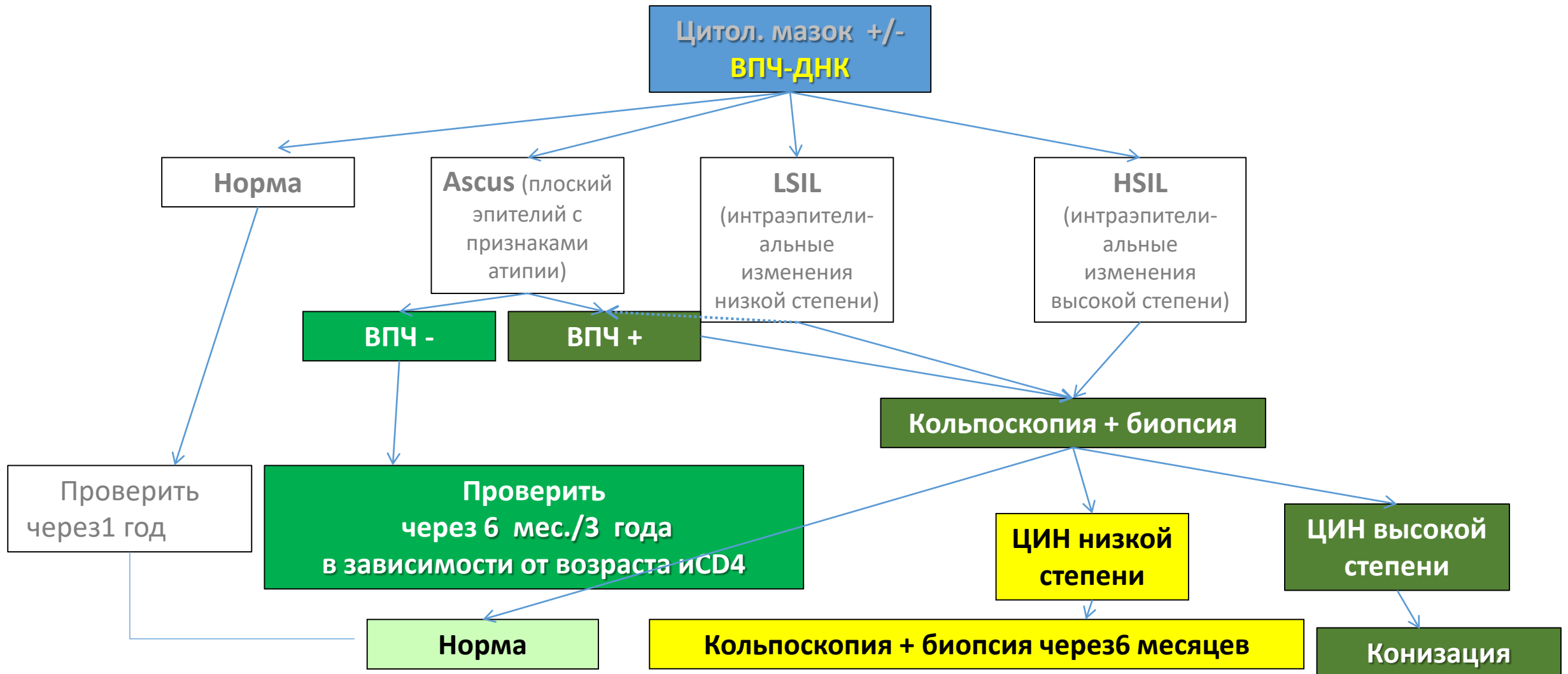


Стратегии профилактики и лечения с целью снизить заболеваемость ВПЧ-инфекцией и индуцированных ею состояний у ВИЧ+ женщин



Цервикальный скрининг

Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki



Скрининг по поводу рака шейки матки

- Направлять на скрининг на первой консультации
- Если ≥ 30 лет
 - Тести на ВПЧ высокого риска
 - Если ВПЧ+: кольпоскопия/ биопсия
 - Если ВПЧ- : следующий скрининг через
 - 3-5 лет, если CD4 высокий (>500 /мкл) и при условии КАРТ
 - 1 год в других случаях
- Если <30 лет
 - Цитология и кольпоскопия/биопсия

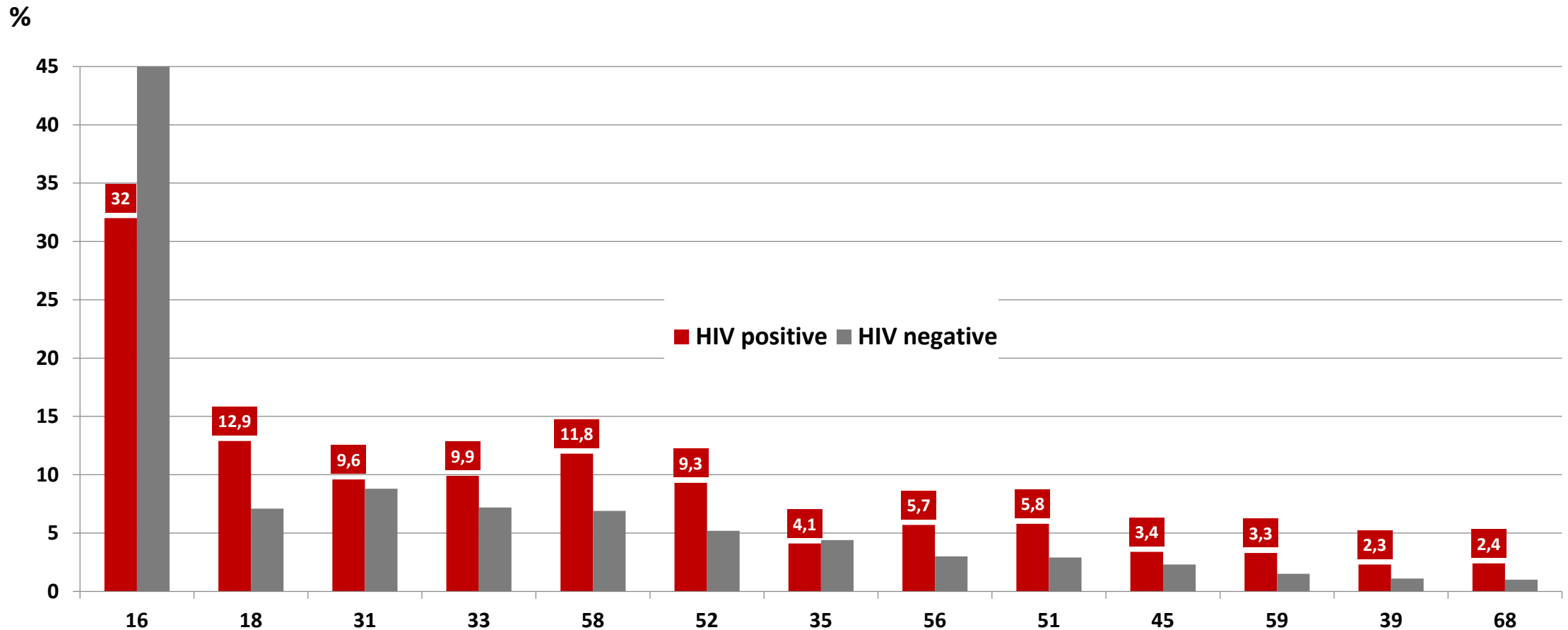
Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki

Какие есть вакцины

	Bivalent (BHPV)	Quadrivalent (QHPV)	Nanovalent (NHPV)
	Cervarix® GSK	Gardasil® Merck	Gardasil9® Merck
HPV Genotypes	16/18	16/18 + 6/11	16/18/31/33/45/52/58 + 6/11
Adjuvant	ASO4 monophosphoryl lipid A = detoxified derivative of LPS of Salmonella adsorbed on aluminium	Aluminium	Aluminium
FDA/EMA approval	2007	2006	2014/15
	Females and males	Females and males	Females and males
	■ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus	■ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus ■ Genital warts	■ Precancerous lesions and cancer in the cervix, vulva or vagina and anus ■ Genital warts

Распределение ВИЧ+ и ВИЧ- женщин с ЦИН высокой степени по генотипам ВПЧ

адаптировано из Clifford G. *AIDS* 2006.



HPV Genotypes

Слайд предоставлен
Deborah Konopnicki

Доля женщин, инфицированных ВПЧ ВР, с генотипами, включенными в состав разных вакцин

Доля женщин, у которых все типы ВПЧ ВР или часть, охвачены такими вакцинами:	Существующие на сегодняшний день вакцины ВПЧ, в т.ч. ВПЧ ВР 16 /18	Девятивалентная вакцина ВПЧ, в т.ч. ВПЧ ВР 16/18/31/33/45/52/58
Среди всех женщин (n=116)	24%	79%
Среди женщин с патологией по результатам цитологического мазка (n=44)	27%	82%

Показана ли вакцинация пациенткам с изменениями высокой степени в качестве вторичной профилактики?

Женщины (ВИЧ-негативные)

- 2 рандомизированных исследования: Joura E. *BMJ* 2012. Woo Dae Kang. *Gynecol Oncol* 2013
- Снижение показателя рецидивов
 - -65% 2 года после лечения ЦИН2-3 и вакцинации
 - -35% 2 года после лечения кондиломы и вакцинации

2,5% - рецидив ЦИН 2-3 среди вакцинированных женщин
в сравнении с 7,2% - у невакцинированных женщин

Как это работает?

- Сильные ВПЧ-специфические клеточно-опосредованные иммунные ответы у ВИЧ-инфицированных подростков и молодых девушек схожи с таковыми у ВИЧ-отрицательных
- 46 подростков/молодых девушек наблюдали в течение 28 недель

Rainone V and al. *AIDS* 2015

Вакцинация от ВПЧ у людей, живущих с ВИЧ

- Исследования свидетельствуют о хорошей иммуногенности и ответе
- Хороший уровень безопасности
- Отсутствие побочного действия на уровень CD4 и вирусную нагрузку
- Стимулирование клеточного иммунного ответа

Lavin Aids 2010
Wulkin JID 2010
Kojic CID 2014
Torfs CID 2014

Выводы

- ВПЧ-ассоциированные инфекции и патологические изменения у людей, живущих с ВИЧ, встречаются **чаще** и проходят **тяжелее**.
- **Профилактические вакцины** от ВПЧ **безопасны и эффективны**, их следует предлагать людям, живущим с ВИЧ, в качестве первичной и вторичной профилактики.
- **Антиретровирусная терапия ВИЧ снижает вероятность развития ВПЧ-ассоциированной инфекции и патологических изменений** через несколько лет оптимального вирусного контроля и масштабного восстановления иммунной системы.
- Частью ведения ВИЧ-инфекции должно стать внедрение в практику или усовершенствование **скрининга на ВПЧ-ассоциированные виды рака**.



Спасибо за внимание!

mail@aebi-ropp.com

Выражаю благодарность:

Andri Rauch, Anna Hachfeld Университетская больница, Берн, Швейцария

Deborah Konopnicki, Брюссель, Бельгия

Claire Thorne, UCL Институт здоровья детей, Лондон, Великобритания

Fiona Mulcahy, больница Св. Джеймса, Дублин, Ирландия

Catriona Waitt, Университет Ливерпуля, Великобритания